

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 9 月 7 日 (07.09.2001)

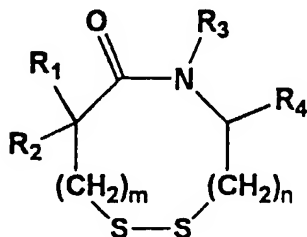
PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/64661 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 285/36, 285/38, 285/00, A61K 31/554, 31/395, A61P 43/00, 27/12, 9/10, 11/00, 25/00, 39/06, 25/16, 3/10
- (74) 代理人: 岸本瑛之助, 外(KISHIMOTO, Einosuke et al.); 〒542-0086 大阪府大阪市中央区西心斎橋1丁目13番18号 イナバビル3階 岸本瑛之助特許事務所内 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/01347
- (22) 国際出願日: 2001 年 2 月 23 日 (23.02.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2000-53163 2000 年 2 月 29 日 (29.02.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒533-8651 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, IT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 西村和夫 (NISHIMURA, Kazuo) [JP/JP], 高尾和正 (TAKAO, Kazumasa) [JP/JP], 須原 寛 (SUHARA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒533-8651 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 参天製薬株式会社内 Osaka (JP), 内海英雄 (UTSUMI, Hideo) [JP/JP]; 〒810-0032 福岡県福岡市中央区輝国1丁目6番18号 Fukuoka (JP).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: ANTIOXIDANTS

(54) 発明の名称: 抗酸化剤



(1)

(57) Abstract: The invention provides excellent antioxidants. Compounds of the general formula (1) or pharmacologically acceptable salts thereof are excellent in antioxidant activity and therefore useful as remedies for cataract and ischemic heart diseases due to oxidative stress, wherein R₁, R₂ and R₃ are each independently hydrogen or lower alkyl; R₄ is a carboxylic acid group or an ester or amide thereof; m is 0 or 1; and n is 1 or 2.

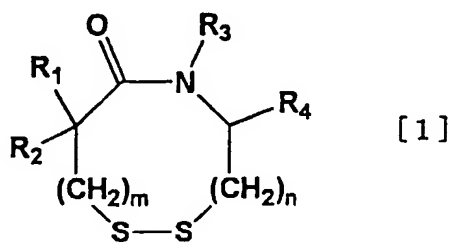
[続葉有]

WO 01/64661 A1



(57) 要約:

本発明は、優れた抗酸化剤を提供することを目的とする。
一般式[1]で表わされる化合物またはその薬理上許容される塩は、抗酸化作用に優れているので、酸化ストレスによって生じる白内障、虚血性心疾患の治療剤として有用である。



式中、 R_1 、 R_2 および R_3 は同一かまたは異なって水素原子または低級アルキル基を、 R_4 はカルボン酸またはそのエステル若しくはアミドを、 m は 0 または 1 を、 n は 1 または 2 をそれぞれ示す。

明 細 書

抗酸化剤

5 技術分野

本発明は、環状ジスルフィド誘導体を有効成分とする抗酸化剤に関するものであって、酸化ストレスによって生じる白内障、虚血性疾患等の治療剤として有用である。

10 背景技術

酸化ストレスが関与している疾患としては、心筋梗塞、脳梗塞等の虚血性疾患、白内障をはじめ、肺気腫、喘息等の肺疾患、アルツハイマー症候群、パーキンソン病等の神経系疾患、糖尿病、ウィルス性疾患等様々な疾患が挙げられる。

15 ところで、グルタチオン（G S H）は、生体内に広く存在し、生体の酸化障害過程に対する重要な防御因子である。そして、酸化ストレスの関与が議論されている多くの疾患において、その組織中のG S Hの低下が認められている。

分子内にS-S結合を有するビタミン様物質であるリポ酸
20 は、細胞内のG S Hを増加させることにより、生体内の酸化障害過程を改善する抗酸化剤として作用することが報告されている（I. Maitra et al., Free Radical Biology & Medicine, 18 (4), 823-829(1995)) が、刺激性が強いために
25 眼部等への局所投与には適さず、また、G S Hの増加作用も必ずしも充分ではない。

一方、本発明の有効成分である環状ジスルフィド誘導体の一部は公知物質であり、特開平2-138271号公報には肝疾患治療または慢性関節リウマチ等の自己免疫性疾患の治

療剤として有効であることが、特開平 4 - 2 0 8 2 7 1 号公報にはインターフェロン産生促進作用が、また、特開平 1 1 - 2 5 5 6 4 8 号公報には血管新生阻害作用が記載されている。

5

上記の環状ジスルフィド誘導体について、さらに新たな薬理作用を検討すること及び新規誘導体を創製することは非常に興味のある課題である。

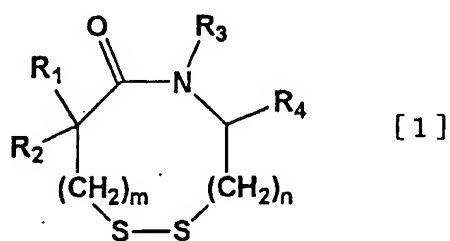
10 発明の開示

本発明者等は種々の薬理試験を実施したところ、本発明の環状ジスルフィド誘導体は、細胞内のグルタチオン (G S H) を顕著に増加させる効果があり、抗酸化剤として有用であることを見出し本発明に至った。

15

本発明は、一般式 [1] で表わされる化合物またはその医薬上許容される塩を有効成分とする抗酸化剤である。

20



式中、 R_1 、 R_2 および R_3 は同一かまたは異なって水素原子または低級アルキル基を、 R_4 はカルボン酸またはそのエステル若しくはアミドを、 m は 0 または 1 を、 n は 1 または 2 をそれぞれ示す。

25

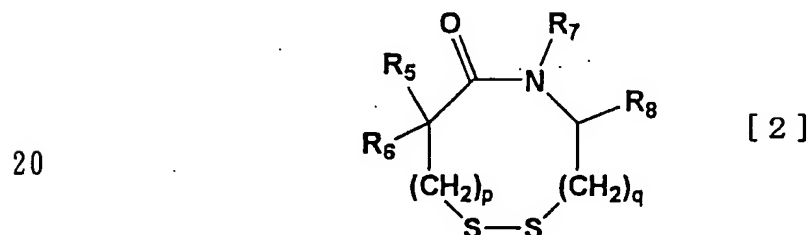
一般式[1]で表わされる化合物において、エステルとは、
メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、ブチ
ルエステル、ヘキシルエステル、イソプロピルエステル、イ
ソブチルエステル、tert.-ブチルエステル等の低級アルキル
5 エステル；ヒドロキシメチルエステル、ヒドロキシエチルエ
ステル、ヒドロキシプロピルエステル等のヒドロキシ低級ア
ルキルエステル（このヒドロキシ基は後述する保護基で保護
されているもよい）；シクロプロピルエステル、シクロヘキ
シルエステル等の炭素数3～6個のシクロアルキルエステル；
10 アセチルアミノメチルエステル、アセチルアミノエチルエ
ステル、プロピオニルアミノメチルエステル、プロピオニルア
ミノエチルエステル等の低級アルカノイルアミノ低級アルキ
ルエステル；ベンジルエステル等のフェニル低級アルキルエ
ステル；フェニルエステル；メトキシフェニルエステル；イ
15 ンダニルエステル等のようにカルボン酸のエステルとして汎
用されるものを示す。

一般式[1]で表わされる化合物において、アミドとは、ア
ンモニアとのアミド；メチルアミン、ジメチルアミンやエチ
ルアミン等の低級アルキルアミンとのアミド；ベンジルアミ
20 ン等のフェニル低級アルキルアミンとのアミド等のようにカ
ルボン酸のアミドとして汎用されるものを示す。

一般式[1]について、好ましい例としては、 R_1 、 R_2 お
よび R_3 が同一かまたは異なって水素原子又はメチル基、エ
チル基等の低級アルキル基で、 R_4 は、メチルエステル、エ
チルエステル等低級アルキルエステル、ヒドロキシメチルエ
25 ステル、ヒドロキシエチルエステル等のヒドロキシ低級アル
キルエステル、若しくはアンモニアとのアミド；メチルアミ
ン、ジメチルアミンやエチルアミン等の低級アルキルアミン

とのアミドが挙げられる。

- 一般式[1]で表わされる化合物のうち特に好ましい化合物としては、例えば(4R)-ヘキサヒドロ-7,7-ジメチル-6-オキソ-1,2,5-ジチアゾシン-4-カルボン酸メチルエステル[化合物A]、ヘキサヒドロ-3,3-ジメチル-4-オキソ-1,2,5-ジチアゾシン-6-カルボン酸メチルエステル[化合物B]、(4R)-ヘキサヒドロ-4-カルバモイル-7,7-ジメチル-6-オキソ-1,2,5-ジチアゾシン[化合物C]、(4R)-ヘキサヒドロ-7,7-ジメチル-4-(N,N-ジメチルカルバモイル)-6-オキソ-1,2,5-ジチアゾシン[化合物D]、(4R)-ヘキサヒドロ-7,7-ジメチル-6-オキソ-1,2,5-ジチアゾシン-4-カルボン酸アセトキシメチルエステル[化合物E]等が挙げられる。
- また、本発明は、一般式[2]で表わされる新規化合物またはその医薬上許容される塩である。



- 式中、R₅、R₆およびR₇は同一かまたは異なって水素原子または低級アルキル基を、R₈は-CO-N(R₉)-R₁₀または-COO(CH₂)_rOH(ただしOH基は保護基で保護されていてもよい)を、R₉およびR₁₀は同一かまたは異なって水素原子または低級アルキル基を、pは0または1を、qは1または2を、rは1~5の整数をそれぞれ示す。

一般式[1]で表わされる化合物中の R_4 におけるヒドロキシ低級アルキル中のヒドロキシ基の保護基、および一般式[2]で表わされる化合物中の R_8 における $-COO(CH_2)$
、OH中のヒドロキシ基の保護基は、ヒドロキシ基の保護
5 基として汎用されるものであってよく、具体的には、ホルミル基、低級アルカノイル基、ハロゲン低級アルカノイル基、ベンゾイル基等のアシル基；低級アルコキシカルボニル基、フェニル低級アルコキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基；アリル基、低級アルコキシ低級アルキル基、置換低
10 級アルコキシ低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基等の置換アルキル誘導体；低級アルキルシリル基、フェニルシリル基等の置換シリル基が挙げられる。

一般式[2]で表わされる化合物としては、例えば(4R)
15 -ヘキサヒドロ-4-カルバモイル-7, 7-ジメチル-6-オキソ-1, 2, 5-ジチアゾシン[化合物C]、(4R)-ヘキサヒドロ-7, 7-ジメチル-4-(N, N-ジメチルカルバモイル)-6-オキソ-1, 2, 5-ジチアゾシン[化合物D]、(4R)-ヘキサヒドロ-7, 7-ジメチル
20 -6-オキソ-1, 2, 5-ジチアゾシン-4-カルボン酸アセトキシメチルエステル[化合物E]等が挙げられる。

一般式[1]及び一般式[2]で表わされる本発明の化合物において、低級アルキル基又は低級アルカノイル基は、炭素数1乃至6の直鎖または分枝を有するアルキル基又はアルカノ
25 イル基をいう。

一般式[1]及び一般式[2]で表わされる化合物には光学異性体が存在し、また、場合によってはジアステレオ異性体が存在するが、これらを有効成分とするものも本発明に含まれ

る。また、本化合物は溶媒和、例えば水和物の形態をとっていてもよい。

一般式[1]及び一般式[2]で表わされる化合物の塩は、医薬として許容される塩であればよく、例えば、ナトリウム塩、
5 カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属との塩、アンモニウム塩、ジエチルアミン塩、トリエタノールアミン塩等の有機アミンとの塩等が挙げられる。

一般式[1]で表わされる環状ジスルフィド誘導体について、
10 Jurkat培養細胞内のグルタチオン(GSH)の増加作用を検討した結果、これらの環状ジスルフィド誘導体は、in vitroにおいて、リポ酸よりも強力なGSHの増加作用を示すので、優れた抗酸化剤となり得る。なお、その詳細については後述の薬理試験の項で具体的に述べる。

15 本発明は、また、一般式[1]で表わされる化合物またはその医薬上許容される塩の治療上有効な量を患者に投与することからなる、酸化ストレスによって生じる疾患の治療方法に関する。

本発明の抗酸化剤は、白内障をはじめ、心筋梗塞、脳梗塞
20 等の虚血性疾患、肺気腫、喘息等の肺疾患、アルツハイマー症候群、パーキンソン病等の神経系疾患、糖尿病、ウィルス性疾患等の酸化ストレスが関与している疾患の治療剤として有用であることが期待される。

一般式[1]で表わされる環状ジスルフィド誘導体は、経口
25 でも、非経口でも投与することができ、投与剤型としては、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、経皮吸収剤、注射剤、点眼剤、眼軟膏、坐剤等が挙げられ、汎用されている技術を用いて製剤化することができる。

また、一般式[1]で表わされる環状ジスルフィド誘導体の
投与量は症状、年齢、剤型等によって適宜選択でき、例えば
経口剤として使用する場合には、通常1日当たり0.1～50
00mg、好ましくは1～1000mgを1回または数回に
5 分けて投与することができる。

以下に薬理試験の結果を示すが、これは本発明をよりよく
理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものでは
ない。

10 発明を実施するための最良の形態

[製造例]

一般式[2]で表わされる環状ジスルフィド誘導体の製造例
を以下に示す。

15 製造例1 (4R)-ヘキサヒドロ-4-カルバモイル-7, 7-ジメチル-6-オキソ-1, 2, 5-ジチアゾシン [化 合物C] の合成

(4R)-ヘキサヒドロ-7, 7-ジメチル-6-オキソ
-1, 2, 5-ジチアゾシン-4-カルボン酸5.0g (2
1.3mmol) およびN-ヒドロキシスクシンイミド3.
20 7g (31.8mmol) をジメチルホルムアミド (DMF)
15ml に溶かした溶液に、ジシクロヘキシルカルボジイミ
ド6.6g (31.8mmol) をDMF 10ml に溶かし
た溶液を加えた。ついで、氷水で5分間冷却後、触媒量の4
-ジメチルアミノピリジンを加え、室温で3時間攪拌した。
25 この溶液にシュウ酸1.3g (10.6mmol) の酢酸エ
チル溶液を発泡しないように注意しながら徐々に滴下した。
析出した結晶を濾去し、濾液を水洗した後、有機層を無水硫
酸ナトリウムで乾燥した。この有機層を減圧下で濃縮し、析

出した結晶をベンゼン、ついで酢酸エチルで洗浄して、(4R)-ヘキサヒドロ-7,7-ジメチル-6-オキソ-1,2,5-ジチアゾシン-4-カルボン酸N-ヒドロキシスクシンイミドエステル5.0g(収率71%)を得た。

5 IR (KBr): 3412, 1818, 1782, 1737, 1719, 1686, 1514, 1510, 1364, 1200, 1131, 1086, 1062, 652 cm^{-1}

mp 192.2-200.2°C

$[\alpha]_D^{20}$ -16.5° (DMSO, c 1.1)

- 10 つぎに、(4R)-ヘキサヒドロ-7,7-ジメチル-6-オキソ-1,2,5-ジチアゾシン-4-カルボン酸N-ヒドロキシスクシンイミドエステル2.0g(6.0mmol)をテトラヒドロフラン(THF)60mlに溶かした溶液に、28%アンモニア水0.83g(6.6mmol)を
- 15 THF10mlに加えた溶液を、室温下で攪拌しながら滴下した。30分間室温で攪拌し、減圧下で溶媒を留去した後、得られた残渣を酢酸エチル70mlで希釈し、希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ついで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得
- 20 られた粗結晶を酢酸エチル-n-ヘキサン(1:1)の混合溶媒で再結晶することにより、標的化合物[化合物C]0.38g(収率27%)の結晶を得た。

IR (KBr): 3444, 3352, 1686, 1667, 1519, 1388, 729 cm^{-1}

mp 177.0-178.0°C

25 $[\alpha]_D^{20}$ -39.8° (MeOH, c 1.0)

製造例2 (4R)-ヘキサヒドロ-7,7-ジメチル-4-(N,N-ジメチルカルバモイル)-6-オキソ-1,2,

5-ジチアゾシン [化合物 D] の合成

(4R) -ヘキサヒドロ-7, 7-ジメチル-6-オキソ-1, 2, 5-ジチアゾシン-4-カルボン酸 N-ヒドロキシスクシンイミドエステル 1.0 g (3.0 mmol) を THF 30 ml に溶かした溶液に、40% のジメチルアミン水溶液 0.37 g (3.3 mmol) を THF 5 ml に加えた溶液を室温下で攪拌しながら滴下した。製造例 1 と同様の操作を行い、標的化合物 [化合物 D] の結晶 0.36 g (収率 46%) を得た。

10 IR (KBr): 3348, 1667, 1643, 1627, 1512, 1472, 1400, 668 cm^{-1}
mp 159.7-160.6°C
[α]_D²⁰ -61.1° (DMSO, c 0.99)

製造例 3 (4R) -ヘキサヒドロ-7, 7-ジメチル-6-オキソ-1, 2, 5-ジチアゾシン-4-カルボン酸アセトキシメチルエステル [化合物 E] の合成

(4R) -ヘキサヒドロ-7, 7-ジメチル-6-オキソ-1, 2, 5-ジチアゾシン-4-カルボン酸 13.0 g (55.2 mmol) にジメチルホルムアミド 110 ml を加え、室温で攪拌した。ついで、トリエチルアミン 10.0 ml (71.8 mmol) を加えた後、酢酸臭化メチルエステル 7.0 ml (71.8 mmol) を加えた。1 時間攪拌後、反応液を酢酸エチル 100 ml で希釈し、水 200 ml で 2 回、ついで飽和食塩水 50 ml で洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。生じた白色固体をシクロヘキサンのみで洗浄することにより、12.2 g (収率 72%) の粗結晶が得られた。この粗結晶を 2-プロパノール 120 ml から再結晶することにより、標的化合物

[化合物 E] 11.8 g (収率 69%、再結晶収率 97%)
が無色の結晶として得られた。

IR (KBr): 3361, 2982, 1759, 1670, 1511 cm^{-1}

mp 136.0-137.5°C (i-PrOH)

5 $[\alpha]_D^{20} -107.0^\circ$ (MeOH, c 1.0)

[製剤例]

本発明の有効成分である化合物 (化合物 A ~ E) の製剤例
を以下に示す。

10 化合物 A: (4R) -ヘキサヒドロ-7, 7-ジメチル-
6-オキソ-1, 2, 5-ジチアゾシン-4-カルボン酸メ
チルエステル

化合物 B: ヘキサヒドロ-3, 3-ジメチル-4-オキソ
-1, 2, 5-ジチアゾシン-6-カルボン酸メチルエス
15 ル

化合物 C: (4R) -ヘキサヒドロ-4-カルバモイル-
7, 7-ジメチル-6-オキソ-1, 2, 5-ジチアゾシン

化合物 D: (4R) -ヘキサヒドロ-7, 7-ジメチル-
4-(N, N-ジメチルカルバモイル)-6-オキソ-1,
20 2, 5-ジチアゾシン

化合物 E: (4R) -ヘキサヒドロ-7, 7-ジメチル-
6-オキソ-1, 2, 5-ジチアゾシン-4-カルボン酸ア
セトキシメチルエステル

25 製剤例 1 錠剤

化合物 A または化合物 C と賦型剤を混合し、この混合物を
直接圧縮成形して下記錠剤を調製した。

	化合物 A	1 0 0 m g
	結晶セルロース	2 0 m g
	乳糖	4 4 m g
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	5 m g
5	<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>1 m g</u>
		1 7 0 m g

	化合物 C	8 0 m g
	結晶セルロース	2 0 m g
10	乳糖	4 4 m g
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	5 m g
	<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>1 m g</u>
		1 5 0 m g

15 製剤例 2 顆粒剤

化合物 B、乳糖およびバレイショデンプンを混合し、この混合物にヒドロキシプロピルセルロース溶液を結合剤として加えて、常法により下記顆粒剤を調製した。

	化合物 B	5 0 m g
20	乳糖	6 0 m g
	バレイショデンプン	2 0 m g
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	4 m g
	<u>タルク</u>	<u>微量</u>
		1 3 5 m g

25

化合物 E、マンニトールおよびトウモロコシデンプンを混合し、この混合物にポビドン溶液を結合剤として加え、全体を常法により顆粒化し、これにコーティング剤（商品名：オ

イドラギット R L) を常法によりコーティングし、下記コーティング顆粒を調製した。

	化合物 E	3 0 m g
	マンニトール	4 0 m g
5	トウモロコシデンプン	1 0 m g
	ポビドン	3 m g
	オイドラギット R L	1 5 m g
	トリアセチレン	2 m g
		<hr/>
		1 0 0 m g

10

製剤例 3 カプセル剤

化合物 D、乳糖およびステアリン酸マグネシウムを用いて下記カプセル剤を調製した。

	化合物 D	5 m g
15	ステアリン酸マグネシウム	3 m g
	乳糖	1 4 2 m g
		<hr/>
		1 5 0 m g

化合物 D と乳糖の配合比を変えることにより、化合物 D の
20 成分量が 1 0 m g / カプセル、3 0 m g / カプセル、5 0 m g / カプセル、1 0 0 m g / カプセルである各カプセル剤を調製できる。

[薬理試験]

25 化合物 A ~ D について、以下に示す薬理試験を実施して細胞内におけるグルタチオン (G S H) の増加量を検討した。

化合物 A ~ D の各被検薬物および比較薬物をそれぞれエタノールに溶解または懸濁させて、それらの濃度を 1 0 0 μ M

に調整した。比較薬物としてリボ酸を、また、コントロールとしてエタノールを用いた。得られた被検薬物および比較薬物のエタノール溶液をRPMI-1640 (10% FBS) 培地と混和・溶解させてフィルターで滅菌した。つぎに、
5 これらの薬物溶液を24穴プレートの培地に750 μ l ずつ分注した後、Jurkat細胞 (約 2×10^6 cells / ml in RPMI-1640 (10% FBS) 培地) を750 μ l ずつ播き、CO₂ インキュベーターで37℃、24時間培養した。細胞懸濁液1 ml を回収し、遠心分離 (1000rpm, 10min)
10 した後、培養上澄を除いた。細胞沈渣に3%のトリクロロ酢酸を加えて、-80℃で凍結保存した。これを解凍後、遠心分離 (1500rpm, 5min) した後、上澄をGSHの定量分析に用いた。GSHの定量分析ではHPLCを用いて分析を行い、GSH標品を用いて作成した検量線から細胞懸濁液1 ml 中
15 のGSH量を算出した。また、残りの細胞懸濁液を用いてtrypan-blue exclusion 法で細胞懸濁液1 ml 中の細胞数を算出した。

表1に各被検薬物および比較薬物を用いた培養後の細胞内GSHを示す。なお、表中の値は2～4例の平均値である。

20

25

表 1

	薬 物	G S H nmol / 1 0 ⁶ cells
5	化合物 A	9 . 3
	化合物 B	8 . 4
	化合物 C	1 1 . 3
	化合物 D	1 2 . 5
10	リポ酸	6 . 6
	コントロール	2 . 5

表 1 から明らかなように、化合物 A ~ D は、いずれもリポ酸よりも強力なグルタチオン (G S H) の増加作用を有するので、本発明の環状ジスルフィド誘導体を有効成分とする抗酸化剤は、生体の酸化的障害過程に作用し、心筋梗塞、脳梗塞等の虚血性疾患、肺気腫、喘息等の肺疾患、アルツハイマー症候群、パーキンソン病等の神経系疾患、白内障、糖尿病、ウィルス性疾患等の治療剤として有用である。

20

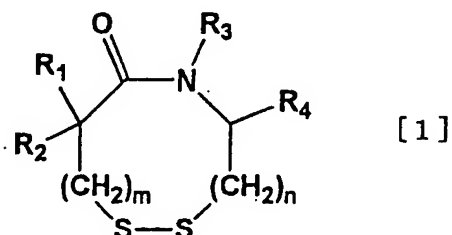
産業上の利用可能性

本発明は、環状ジスルフィド誘導体を有効成分とする抗酸化剤に関するものである。本発明により、生体の酸化的障害過程に作用し、心筋梗塞、脳梗塞等の虚血性疾患、肺気腫、喘息等の肺疾患、アルツハイマー症候群、パーキンソン病等の神経系疾患、白内障、糖尿病、ウィルス性疾患等の治療に有効な抗酸化剤が提供される。

請求の範囲

1. 一般式[1]で表わされる化合物またはその医薬上許容される塩を有効成分とする抗酸化剤。

5



[1]

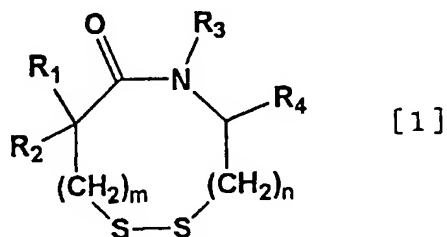
10

式中、R₁、R₂ および R₃ は同一かまたは異なって水素原子または低級アルキル基を、R₄ はカルボン酸またはそのエステル若しくはアミドを、m は 0 または 1 を、n は 1 または 2 をそれぞれ示す。

15

2. 一般式[1]で表わされる化合物またはその医薬上許容される塩の治療上有効な量を患者に投与することからなる、酸化ストレスによって生じる疾患の治療方法。

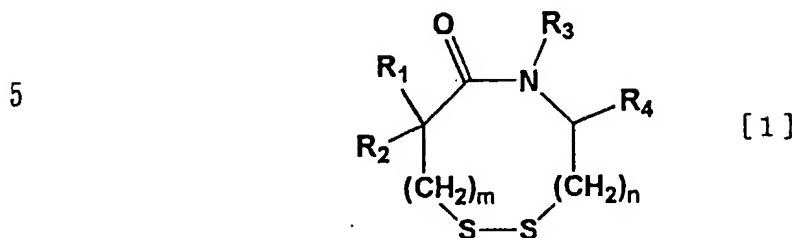
20



[1]

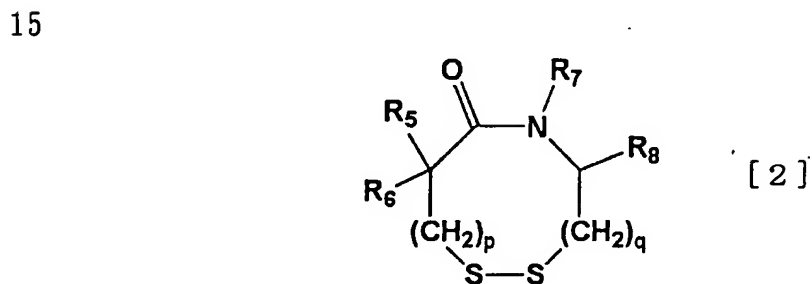
25 式中、R₁、R₂ および R₃ は同一かまたは異なって水素原子または低級アルキル基を、R₄ はカルボン酸またはそのエステル若しくはアミドを、m は 0 または 1 を、n は 1 または 2 をそれぞれ示す。

3. 抗酸化剤の製造のための、一般式[1]で表わされる化合物またはその医薬上許容される塩の使用。



式中、 R_1 、 R_2 および R_3 は同一かまたは異なって水素原子または低級アルキル基を、 R_4 はカルボン酸またはそのエステル若しくはアミドを、 m は 0 または 1 を、 n は 1 または 2 をそれぞれ示す。

4. 一般式[2]で表わされる化合物またはその医薬上許容される塩。



20 式中、 R_5 、 R_6 および R_7 は同一かまたは異なって水素原子または低級アルキル基を、 R_8 は $-CON(R_9)R_{10}$ または $-COO(CH_2)_rOH$ (ただし OH 基は保護基で保護されていてもよい) を、 R_9 および R_{10} は同一かまたは異

25 なって水素原子または低級アルキル基を、 p は 0 または 1 を、 q は 1 または 2 を、 r は 1 ~ 5 の整数をそれぞれ示す。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01347

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D285/36, C07D285/38, C07D285/00, A61K31/554, A61K31/395,
A61P43/00, A61P27/12, A61P9/10, A61P11/00, A61P25/00, A61P39/06,
A61P25/16, A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D285/00-38

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Taku Setogawa et al., "Preventive effect of SA3443, a novel cyclic disulfide, on glucocorticoid-induced cataract formation of developing chick embryo", Exp. Eye Res. (1994), 58, 689-695	1, 3, 4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
 21 May, 2001 (21.05.01)

Date of mailing of the international search report
 05 June, 2001 (05.06.01)

Name and mailing address of the ISA/
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01347

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 2
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The invention of claim 2 falls under the category of "methods for treatment of the human body by therapy" (Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ⁷ C07D285/36, C07D285/38, C07D285/00, A61K31/554, A61K31/395,
A61P43/00, A61P27/12, A61P9/10, A61P11/00, A61P25/00, A61P39/06, A61P25/16, A61P3/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ⁷ C07D285/00-38

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Taku Setogawa et. al., "Preventive effect of SA3443, a novel cyclic disulfide, on glucocorticoid-induced cataract formation of developing chick embryo", Exp. Eye Res. (1994), 58, 689-695	1, 3, 4

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21. 05. 01

国際調査報告の発送日

05.06.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

高岡 裕美

印

4 P

9737

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。